Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Professor Dr. H. Selter.

Versuch einer Störung der Immunität und Reaktivierung alter tuberkulöser Herde beim Meerschweinchen durch Behandlung mit Coli-Impfstoff.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 12. Juni 1939

von

Therese Eickhoff

aus Mülheim-Ruhr.

BONN, 1939
Anton Brand.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Selter
Korreferent: Prof. Dr. Tiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Robert Koch im Jahre 1882 setzte der Kampf gegen die tuberkulösen Erkrankungen bei Mensch und Tier mit besonderer Heftigkeit ein. Trotz unzähliger Tierexperimente und klinischen Forschungen konnte eine Reihe von Problemen innerhalb dieser eigenartigen Infektionskrankheit auch bis heute noch nicht gelöst werden. Zahlreiche Fragen, die für die prophylaktische und klinische Behandlung der Tuberkulose von ausschlaggebender Bedeutung sind, bereiten dem Tuberkuloseforscher immer wieder neue Schwierigkeiten. An der Spitze steht nach wie vor das Problem der Immunität und Allergie. Aus diesem ergibt sich eine Anzahl verschiedener Teilfragen, die noch im einzelnen einer Lösung bedürfen.

I. Gibt es eine Infektionsimmunität bei der Tuberkulose und worauf beruht sie?

II. Was ist Allergie und welcher Mechanismus liegt ihr zugrunde?

III. Wie verhalten sich die Allergie und Immunität zueinander?

IV. Welche immunbiologische Rolle spielen sie für den verschiedenartigen Ablauf der tuberkulösen Erkrankung, und welche Bedeutung haben sie für die Reaktivierung ruhender Prozesse?

Bruno Lange sagte 1932 auf der 8. Tagung der internationalen Vereinigung gegen die Tuberkulose im Haag und in Amsterdam: Die Frage der Beziehungen zwischen Allergie und Immunität bei der Tuberkulose gehört nicht nur zu den interessantesten, sondern auch zu den schwierigsten Problemen, die uns die Tuberkulose aufgibt. Wir sind heute noch weit davon entfernt, auf die Frage eine einigermaßen befriedigende Antwort zu geben. Wir haben uns daran gewöhnt, die Allergie bei der Tuberkulose zu identifizieren mit der erworbenen spezifischen Empfindlichkeit des Organismus dem Tuberkulin und den Leibesbestandteilen des Tuberkelbazillus gegenüber und sie zu trennen von der erworbenen spezifischen Immunität Pirquet hat noch die Immunität als qualitative Allergie bezeichnet.

Er faßte unter dem Begriff Allergie alle Zustandsänderungen zusammen, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgendeinem organischen lebenden oder leblosen Gift erfährt. Die Prägung dieses Ausdruckes war eine formale Lösung eines akuten Problems für Pirquet, nämlich der Tatsache, daß Antikörperreakionen im Organismus sowohl krankheitsverhütend als krankheitserregend wirken können. Daß es ein Bindeglied zwischen beiden gab, schien Pirquet sicher, aber er konnte das Bindeglied nicht konkret angeben.

Wie aus den Worten Langes hervorgeht, ist die Mehrzahl der heutigen Forscher nicht mehr der Ansicht Pirquets, daß die Allergie der Immunität übergeordnet ist. Allergie und Immunität bestehen nebeneinander, der Allergiebegriff hat sich seit Pirquet gewandelt.

Wassermann sieht das Wesen der Umstimmung in einer komplementbindenden Antigen-Antikörperreaktion. Eine Immunität im Sinne einer vollkommenen Unempfindlichkeit gibt es in der Tuberkulose nicht.

Roessle sieht in der allergischen Entzündung einen anaphylaktischen Schock unter besonderer Beteiligung der Reticuloendothelien und Adventitiazellen.

Einige Forscher sprechen von wachstumshemmenden Stoffen im tuberkulösen Organismus. Pagel und andere wollen sie im Serum nachgewiesen haben. Als Beweis für das Vorliegen einer humoralen Immunität sind sie unzureichend. Nach Bessau bilden sich, wenn der Organismus infiziert wird, aus den Mesenchym- und Gefäßwandzellen spezifische Elemente, die Tuberkulocyten, welche die Fähigkeit haben, auf Tuberkulin sofort zu reagieren. Die Folge dieser Reaktion ist eine Giftbildung. Bei erneutem Reiz (Tuberkulin oder Bazillen) tritt eine raschere Reaktion der Gefäßwandzellen auf. Die Umstimmung ist eine zeitliche und quantitative Leistungssteigerung. Bessaus Theorie ist abzulehnen, da sie auf die Tuberkulose allein eingestellt ist. Man müßte sich sonst für jede allergisierende Erkrankung eine Entstehung ähnlicher Zellen vorstellen, z.B. Malleinocyten usw. (Doerr).

Much analysiert die Bestandteile des Tuberkelbazillus und stellt seine Partigenlehre auf: Vielen Partialantigenen des Bazillus entspre-

chen viele Partialantikörper. Das tubelkelbildende Prinzip des Bazillus ist noch nicht sicher gestellt, aber in der Lipoidfraktion lokalisiert.

Nach D o e r r können allergische Phänomene hervorgerufen werden durch Agentien mit Antigencharakter. Zu den allergischen Phänomenen rechnet er die Anaphylaxie, die bakterielle Allergie, die Serumkrankheit, die Idiosynkrasie und die seltenen Invasionsallergien höherer Parasiten. — Alle anaphylaktischen Erscheinungen beruhen auf Störungen normaler Zellfunktionen, die Zelle antwortet auf Reize mit ihren spezifischen Reaktionen. — Die passive Übertragbarkeit des anaphylaktischen Zustandes lehrt, daß dieser durch eine Antigen-Antikörperreaktion ausgelöst wird. — Über den Sitz der anaphylaktischen Reaktionen herrschen zwei Theorien, die humorale und die zelluläre Theorie. Nach Doerr spricht die überwiegende Mehrzahl der Experimente für die zelluläre Theorie. Bei der Hypothese über die Zellschädigung müssen wir die physikalische und chemische Theorie unterscheiden. Doerr nimmt an, daß sich der zellreizende Vorgang in den oberflächlichen Schichten abpielt (Membranhypothese). Nach der humoralen Theorie sollen Flockungen reizend auf die Endothelien wirken. Nach der chemischen Theorie muß infolge der Antigen-Antikörperreaktion ein Gift entstehen, das in jedem Fall die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften besitzt. Über die Tuberkuloseallergie schreibt Doerr, der natürliche Ablauf einer tuberkulösen Infektion führt zur Entwicklung eines in jeder Hinsicht typisch aktiv anaphylaktischen Zustandes. Doerr unterscheidet die Anaphylaxie gegen Tuberkuloprotein bzw. gegen spezifisches Tuberkelbazilleneiweiß und die Tuberkulinempfindlichkeit als zwei voneinander unabhängige und wesensverschiedene Infektionsfolgen, die nur zufällig im gleichen Organismus koexistieren. Als Ursache der Tuberkulinempfindlichkeit hält Doerr die Existenz von fixen Antikörpern für wahrscheinlich, wenn auch nicht exakt bewiesen und nur durch den gelegentlichen Nachweis im Serum gestützt. Beim Kontakt mit dem Antigen erfolgt eine Antigen-Antikörperreaktion am zellulären Sitz der Antikörper, die eine Zellreizung bedingt, welche sich als Krankheitserscheinung äußert. Er hält diese Zellreizung allerdings nicht für eine

Überempfindlichkeit, sondern für eine normale Reaktion der Zelle auf die an oder in ihr sich abspielende Antigen-Antikörperreaktion.

Manchen Forschern ist der Begriff Allergie noch nicht weit genug. Phänomene, die mit den anaphylaktischen Vorgängen Ähnlichkeit haben, aber sich durch ihre fehlende Spezifität auszeichnen, werden von Roessle zur Allergie in Beziehung gebracht und mit ihr unter dem Sammelbegriff der Pathergie eingeordnet. Die bisher unter dem Begriff Allergie gefaßten Phänomene nennt Roessle spzifische Pathergie, die verwandten Reaktionen bezeichnet er als unspezifische Pathergie z. B. Moros und Kellers Parallergie (das Positivwerden der Tuberkulinreaktion nach der Schutzpockenimpfung, wenn sie vorher negativ war), dann das Sanarelli-Swartzmannsche Phänomen (das Auftreten einer haemorrhagischen Nekrose am Ort der intracutanen Injektion kleiner Mengen eines Bakterienkulturfiltrates nach intravenöser Injektion des gleichen Filtrates nach 24 Stunden), weiter die Heteroallergie von Dujardin, die besagt, daß mit Allergisierung einhergehende Infektionskrankheiten bestehende Serumallergien in ihrer Wirkung steigern können.

Die meisten Forscher machen auch heute noch für das Zustandekommen der Allergie im Organismus eine Antigen-Antikörperreaktion verantwortlich, obgleich in zahlreichen Fällen der endgültige Beweis eines derartigen biologischen Mechanismus bisher noch nicht erbracht ist, z. B. bei der Tuberkulose. Wenn man annimmt, daß Antikörper überall in den Gewebszellen verankert sind, daß aber ein in Berührungkommen mit dem Antigen nicht immer genügt, um die Reaktion auszulösen. so muß noch etwas anderes vorliegen als ein einfacher chemischer oder physikalischer Vorgang in der Zelle oder in der Zellmembran. Roessle spricht von einer Summation von Reizen.

Nach Kalbfleisch ist es nun von grundlegender Wichtigkeit, wo der Reiz angreift, es muß etwas sein, was überall vorhanden ist. Er nimmt an, daß es sich um das Nervensystem handelt. Das Nervensystem wird sensibilisiert. Die Allergie ist nach Kalbfleisch eine erhöhte oder herabgesetzte Bereitschaft, auf irgendwelche Reize zu reagieren. Antikörper machen nicht das Wesen der Allergie aus, sondern sind nur ein manchmal vorhandener Begleitbefund.

Schon Moro wies 1908 auf die Bedeutung des vegetativen Nervensystems in der Tuberkulose hin. Er schrieb folgendes: Es besteht bei tuberkulös infizierten Individuen eine spezifische Reizbarkeit gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen eine spezifische nervöse Allergie. — Später glaubte man, im Antagonismus der sympathischen bzw. vagotonischen Reaktionen einen Einflußfaktor für den Verlauf der Tuberkulose gefunden zu haben (Eppinger und Heß). Auch Redeker mißt dem vegetativen Nervensystem eine bedeutende Rolle zu.

Unter Immunität versteht man allgemein das Gefeitsein des Organismus gegen pathogene Erreger. Diese Immunität kann angeboren oder durch Infektion erworben sein. Sie ist entweder absolut oder relativ. Bei der größten Zahl der Infektionskrankheiten ist sie relativ. Zum Studium dieser Phänomene bei der Tuberkulose stehen uns einerseits die Beobachtungen der experimentellen und natürlichen Tuberkulose beim Tier, andererseits die Erfahrungen bei Tuberkuloseerkrankung des Menschen zur Verfügung. Optimales Versuchstier für die Tuberkulose ist das Meerschweinchen. Individuelle Differenzen fehlen zwar auch hier nicht, lassen sich aber durch entsprechend gewählte Versuchsbedingungen ausgleichen.

Von fundamentaler Bedeutung für das Problem der Immunität bleibt der Kochsche Grundversuch, durch welchen nachgewiesen wird, daß Meerschweinchen bei der Zweitinfektion anders reagieren als bei der Erstinfektion. Das durch die Superinfektion hervorgerufene tuberkulöse Geschwür nimmt einen günstigeren Verlauf; gegen große Bazillenmengen sind jedoch die zweitinfizierten Tiere empfindlicher als die erstinfizierten.

Römer wies an Meerschweinchenversuchen nach, daß das tuberkulöse Tier gegenüber additionellen Infektionen und gegenüber metastatischen Autoinfektionen eine erhöhte Widerstandsfähigkeit besitzt. Am günstigsten sind die Fälle, in denen die Erstinfektion zu einer chronischen Erkrankung führt und die Superinfektion nicht zu massig ist.

Hamburger wies unabhängig von Römer nach, daß ein spezifischer Schutz nur bei kleinen Reinfektionsdosen besteht.

Von neueren Forschern sei Selter genannt. Auf Grund zahlreicher Versuche kam er zu folgendem Ergebnis: Eine Immunität kann beim Meerschweinchen erzeugt werden durch intraperitoneale und subcutane Infektion mit dem schwach virulenten EM-Stamm. Die Immunität ist stark, wenn die Infektion latent bleibt. Man kann auch eine Resistenzerhöhung durch Injektion von abgetöteten Bazillen erzielen, die erhöht werden kann durch Einbettung in schwer resorbierbare Substanzen (z. B. in Vaseline, Lanolin usw.). Eine zweckmäßige Immunität, die innerhalb einer bestimmten Periode nach der Erstinfektion fast absolut sein kann, geht nur von lebenden Bakterien aus. Nach einer biologischen Heilung ist keine Immunität mehr vorhanden. Nach Ansicht zahlreicher Forscher u. a. Selter beruht die Immunität auf physikalisch-chemischen Veränderungen des Zellprotoplasmas. Diese wird ständig unterhalten von den Giften, die von den Tuberkelbazillen ausgehen und trotz des meist vorhandenen geweblichen Schutzwalls ins Blut gelangen können. Unter günstigen Versuchsbedingungen kann es durch die Erstinfektion mit EM-Bazillen zur Abtöung der Superinfektionsbazillen kommen, wie zahlreiche Züchtungsversuche aus den Organen getöteter Superinfektionstiere in dem Bonner Hygienischen Institut ergaben. Oft halten sich jedoch die Superinfekionsbazillen über Monate lebend, ohne daß es zu einer nachweislichen Vermehrung gekommen wäre. Sie leben mit dem Organismus in einem Symbiose-Zustand. Allergische Erscheinungen treten bei Vorbehandlung mit kleinen Dosen lebender schwach-virulenter Bazillen kaum auf. Versuche von Selter und Weiland (Konrad Birghaug, Rice Rich, Arnold) zeigten, daß ein Verschwinden der Allergie durch Desensibilisierung auf die Immunität keinen schädigenden Einfluß hat. Selter lehnt eine Abhängigkeit der Tuberkulose-Immunität von der Tuberkulin-Empfindlichkeit ab.

Hedvall schließt sich der Ansicht von Selter an, wonach die Immunität auf einer verminderten Empfindlichkeit der Zelle beruht, sich keine oder weniger leicht Tuberkel bilden und die Bazillen als Saprophyten im Gewebe liegen bleiben und dann entweder ausge-

schieden werden oder bei einer Schwächung des Organismus tuberkulöses Gewebe bilden.

Was nun die hyperergische Reaktion und Immunität bei der Tuberkulose angeht, so sind sie nach Doerr zweierlei, er schreibt: die Frage eines Zusammenhanges zwischen bakterieller Allergie und antiinfektioneller Immunität hat sich aus praktischen Gründen stets das größte Interesse zu sichern gewußt. Eine theoretische Notwendigkeit für die Annahme eines derartigen Konnexes besteht nicht. . . . Die direkte Beobachtung lehrt, daß Allergie und antiinfektionelle Immunität nicht parallel gehen, sondern daß jeder der beiden Zustände ohne den andern bestehen kann.

Nach Ansicht von Calmette weist die Allergie nur einen Zustand der Infektion auf, sie kann nicht als eine Immunitätsreaktion angesehen werden und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Organismen, welche der tuberkulösen Infektion widerstehen, werden niemals allergisch, wenn sie sich auch immun zeigen.
2. Die mit Bazillen infizierten Organismen sind keineswegs immer allergisch, wenn sie sich auch immun zeigen.
3. Die Faktoren, welche die Allergie vermindern, beeinflussen die Immunität nicht.
4. Man kann die Allergie verschwinden lassen durch Gewöhnung an das Tuberkulin, ohne daß die Resistenz gegenüber der Superinfektion dadurch vermindert wird, wie es das Prinzip der Tuberkulintherapie ist.

Die Allergie ist also keine Äußerung der Immunität.

Zu einer ähnlichen Ansicht kommt Siegl: Durch die Behandlung tuberkulöser Tiere mit steigenden Tuberkulindosen geht die Überempfindlichkeit zurück, während die Immunität bleibt.

Ziegler sagt: Die Allergie ist eine Folge der Erkrankung, nur die Immunität hat Einfluß auf den Verlauf der Tuberkulose.

Nach Bordet gibt es Fälle von Allergie ohne Immunität und von Immunität ohne Allergie. Die Allergie verhindert wahrscheinlich die Ausbreitung von Bakterien und hilft Aussaaten zu be-

kämpfen, trägt aber nicht zur Heilung bei. Hierzu ist die Immunität nötig.

Klopstock, Pagel und Guggenheim machten Versuche mit Meerschweinchen, um festzustellen, ob beim Kochschen Grundversuch die allergische Entzündung für das Nichtangehen der Superinfektion von Bedeutung ist. Die allergische Entzündung wurde durch ein nicht spezifisches Antigen hervorgerufen. In den Entzündungsbereich wurden Tuberkelbazillen eingespritzt. Aus den verschiedenen Versuchen ergab sich, daß beim Kochschen Grundversuch die lokale allergische Entzündung belanglos ist. Es ist vielmehr die spezifische Umstimmung durch die Erstinfektion, die für die Abtötung der superinfizierten Bazillen verantwortlich zu machen ist.

Daß Allergie und Immunität zweierlei sind wird auch dadurch bewiesen, daß durch gewisse allergiesierende Krankheiten der tuberkulöse Prozeß reaktiviert werden kann. Wenn man auch heute nicht mehr der unbedingten Ansicht ist, daß Masern in jedem Fall eine Tuberkulose aktivieren, so wird doch der Schutz der tuberkulösen Kinder vor Masern gefordert (Svastits).

Auch H. Koch fordert einen Schutz der jungen Kinder mit relativ frischer Infektion vor Masern.

Goebel stellte in einer größeren Zahl von Fällen fest, daß Masern zwar nicht gesetzmäßige Schrittmacher von tuberkulösen Prozessen sind, aber doch in einem Viertel der Fälle nach Ablauf eines Jahres nach der Maserninfektion es zur fortschreitenden Tuberkulose kommt. — Bei Scharlach stellten nur wenige Autoren eine Aktivierung der Tuberkulose fest. Varizellen wirken auch nur in einem geringen Prozentsatz ungünstig. Nach Keuchhusten finden wir öfters zunehmende Prozesse.

Rüthling berichtet von einer Reaktivierung tuberkulöser Prozesse durch das Wetter (für Tilsit). Verantwortlich macht er das „Sensibilisierungswetter", das im Absinken des Luftdrucks beim Herannahen eines Tiefs besteht. Durch den Wechsel wird über die labilen Gefäße der Organismus für die Erkältungskrankheiten sensibilisiert. Das Anfangsinfiltrat ist primär nicht tuberkulös, es wird erst sekundär durch Einwandern der Tuberkelbazillen infiziert. Die

aufflackernde Tuberkulose ist eine Krankheit sekundärer Art, der immer eine Sensibilisierung vorangegangen sein muß.

Sylla errörtert eingehend die Entwicklung fortschreitender Tuberkulose aus einer scheinbar abgeheilten Narbe. — Exogene und endogene Reinfektionen kommen beide vor. Bei einer Superinfektion bleibt noch fraglich, ob die eingeatmeten Tuberkelbazillen haften bleiben und dort einen fortschreitenden Prozeß verursachen oder ob ihre Auflösung tuberkulinisierend, d. h. auf alle ruhenden Prozesse reizend wirken. Am besten nennt man letzteren Vorgang Reaktivierung. Für solchen Vorgang sind aber keineswegs immer Tuberkelbazillen notwendig, auch unspezifische Faktoren können eine verhägnisvolle Rolle spielen. Nach Sektionsbefunden Arnsteins können alle möglichen Erkrankungen wie Ca, Arteriosklerose, Herzfehler, Mesaortiden, Osteomalacie zur Anfachung latenter Herde führen. Nach Sergent sind begünstigende Faktoren einer Reaktivierung Wachstum, Schwangerschaft, Lues usw. Auch Löschke spricht von einer Reaktivierung, sie erfolgt nach ihm entweder unter Durchwanderung der Kapsel kreidiger Herde oder auf dem Lymphwege (also durch Einbruch geringer Bazillenmengen in benachbarte Acini oder auch in die zugehörigen Bronchien). Für die Möglichkeit eines solchen Fortschreitens der Tuberkulose auch von verkalkten Primärkomplexen sprechen die Untersuchungen von Wurm. Er fand vielfach Sprengungen der fibrösen Kapseln und Aufsaugung der kalkignekrotischen Masse. Sylla bringt Fälle von Reaktivierung durch Peritonitiden, durch Erlahmen der Widerstandskraft (Ulcusoperation, Gastro-Enterostomie, Gastro-Enteritis), durch Erkältung, Plaut Vincentsche Angina, Zahnherde, akut fieberhafte Erkrankungen der Erwachsenen-Tuberkulose. Er meint, daß bei rund 80% die Reaktivierung eine Rolle spielt, fast ausschließlich bei Leuten über 30 Jahren. Weiter schreibt er: Eine große Rolle spielt das immunbiologische Verhalten des Organismus. Die durch die tuberkulöse Ansteckung entstandene Andersempfindlichkeit des ganzen Organismus wirkt sehr oft unspezifisch, d. h. es besteht eine Empfindlichkeit auch andern Allergenen gegenüber. Diese unspezifisch gewordene

Allergie ist für die Pathogenese der Tuberkulose sehr oft von ausschlaggebender Bedeutung.

Courmont und Gardère haben Meerschweinchen virulente Tuberkelbazillen in niedrigeren Dosen als zur Erzielung einer positiven Reaktion notwendig sind, injiziert und eine negative Introdermreaktion erhalten. Injiziert man diesen Tieren, welche diese kleinen unwirksamen Dosen erhalten haben, ein heterologes Serum, so zeigen diese Tiere nicht nur positive Tuberkulinreaktion, sondern nach dem entsprechenden normalen Zeitraum auch tuberkulöse Organveränderungen. Infektionskrankheiten in der Kinderzeit in der antiallergischen Periode können diese sensibilisierende Wirkung haben, die Courmont und Gardère Tachyallergie nannten.

Ähnliche Versuche machte L. Michelazzi (1937), der Meerschweinchen intracutan mit Filtraten von Kulturen von Coli, Typhus und Staphylokokken vorbehandelte und nach 1—2 Tagen Rindertuberkelbazillen impfte. Die Impfreaktion war bei vorbehandelten Tieren früher und umschriebener, die Ausbreitung zeigte keine Unterschiede zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Meerschweinchen. Es wurden die verschiedensten Versuche ausgeführt, die Tuberkulose durch Impfung mit verschiedenen Bakterien oder auch anderen Antigenen zu beeinflussen. Die Ergebnisse sind nicht ganz übereinstimmend.

Loomis stellte fest, daß die durch experimentelle Tuberkulose verursachten Herde ausgedehnter waren, wenn den Tieren wöchentlich Injektionen von Berylliumchlorid verabreicht werden.

Lanfranchi, Foresti und Macri impften tuberkulösen Meerschweinchen abgetötete Keime, und infizierten mit abgetöteten Keimen vorbehandelte Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen. Und schließlich wurden wiederholt mit einem lebenden Impfstoff behandelte Meerschweinchen infiziert (lebender Impfstoff = antihaematischer Impfstoff Pasteurs, abgetöteter Impfstoff = Impfstoff gegen Rinderabort und polyvalenter Impfstoff gegen Stallinfektion der Kälber). Das Ergebnis der Versuche: Die der Impfbehandlung unterworfenen Tiere bekamen eine schwere Tuberkulose.

Michelazzi kam (1936) zu einem anderen Ergebnis, allerdings nahm er einen anderen Impfstoff und statt Meerschweinchen Kaninchen. Die Vorbehandlung mit Colibazillen erzeugte beim Kaninchen einen erheblichen Widerstand gegen anschließende subcutane Infektion mit Rindertuberkelbazillen, bei intravenöser Infektion kommt es zu keinem Widerstand, die Prozesse werden sogar ausgedehnter. Die Vorbehandlung mit Staphylokokken erzeugt keinen erheblichen Widerstand. Lipoidextrakte mit Alkoholäther oder Aceton aus Organen von vorbehandelten oder tuberkulösen Meerschweinchen haben zuerst eine hemmende Wirkung und begünstigen später die Entwicklung der Tuberkelbazillen. Weiter konnte der gleiche Autor auf Grund seiner Versuche feststellen, daß eine Hauthypersensibilität des tuberkulösen Kaninchens für verschiedene Mikroben, darunter für Colibazillen vorhanden ist. Formalinbehandlung und Erhitzen der Colibazillen beeinflußt die Hauthypersensibilität nur wenig. Isolierter Darm und Bronchialsystem von tuberkulösen Kaninchen oder Meerschweinchen reagieren nicht auf Colibazillen. Das Serum tuberkulöser Kaninchen macht eine Komplementbildung bei Anwesenheit von Coli- und Flexnerbazillen.

Selter und Tancré haben ebenfalls festgestellt, daß die Hautproben bei Bestehen eines tuberkulösen Infektes auch dann positiv werden, wenn man statt Tuberkulin filtrierte Colikulturen intracutan verimpft. Diese Ergebnisse sind in Einklang zu bringen mit den Versuchen von Bordet, nach denen Coli-, Typhus-, Dysenteriebazillenaufschwemmungen bei tuberkulösen Meerschweinchen injiziert Infiltrate hervorrufen, die denen nach Einverleibung von Tuberkulin oder spezifischen Bazillenleibern entstehenden gleichen, bei gesunden jedoch nicht wirken. Die Ursache dieser Überempfindlichkeit sieht Bordet einmal in dem Vorhandensein von Coli und Proteus im normalen gesunden Verdauungstractus, zum andern im Infektionszustand des überempfindlichen Organismus.

Nukada, Susm und Chie Ryn stellten fest, daß Meerschweinchen nach einer Impfung mit Typhusbazillen + Abortus Bang, Gonokokken + Typhus + Bang + Pest gegen eine tötliche haematogene Tuberkelbazilleninfektion einen größeren Widerstand als die

zugehörigen Kontrollen zeigen. — Mit Pneumokokken, Keuchhustenbazillen ,Colibazillen oder Choleravibrionen behandelte Tiere zeigten eine Herabsetzung der Widerstandskraft. — Eine Resistenzerhöhung gegen Tuberkulose zeigten Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit Shiga-Kruse, Para-B, Para-A-Bazillen und Meningokokken. — Vorbehandlung mit Proteus, Staphylokokken, Pyocyaneus, Streptokokken, Influenzabazillen bewirkte eine Herabsetzung der Widerstandskraft. Injektionen von Serum und Kasein hatten keine Wirkung.

Darángi, Gyula haben 20 Meerschweinchen mit je 5 ccm Aleuronatbouillon intraperitoneal gespritzt. Die tuberkulösen Meerschweinchen gingen nach der Infektion ein, die gesunden blieben auch weiterhin gesund.

M. Higgingbothan's Untersuchungen ergaben, daß allergische tuberkulöse Meerschweinchen auf intracutane Einspritzung von Bouillonkulturen von Bacterium Coli, Staphylococcus aureus und Brucella suis ebenso mit einer zellulären Exsudation reagieren, wie man sie mit Tuberkelbazillen oder ihren Derivaten hervorruft. Bei desensibilisierten Tieren schwindet mit der Sensibilität gegen Tuberkelbazillen auch die gegen Coli, Staphylokkoken und Brucella.

Redecker faßt nach der Beobachtung am Menschen die Gründe für Exacerbationen bzw. ungünstige Beeinflussung tuberkulöser Prozesse folgendermaßen zusammen: Die konstitutionellen, d h. genotypisch gegebenen Besonderheiten der vegetativen Reagibilität sind die ersten Einflußfaktoren auf den allergischen Gang des tuberkulösen Schubes. Daher sind die vegetativen Reaktionstypen, die auf infektionstoxische Reize besonders stark ansprechen, von Bedeutung. Die überwertige tuberkulöse Superinfektion, ferner die generell allergisierenden unspezifischen Infektionen besonders im Kleinkindesalter, die Periode der Pubertät und Nachpubertät, Menstruation und Schwangerschaft, Frühjahr, Kohlehydratüberfütterung, Sensibilisierung durch Erziehung, psychische Belastung, Wechsel der Lebensführung sind alles Einwirkungen, die die vegetative Reagibilität beeinflussen und damit die sekundäre allergische Tendenz des pathomorphologischen Vorgangs fördern.

Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß der tuberkulöse Organismus besonders empfindlich gegen Colibazillen ist. In einer größeren Versuchsreihe an Meerschweinchen verhinderte N a g e l das Zustandekommen einer Immunität, bzw. er störte eine bereits vorhandene durch planmäßige über drei Monate dauernde Coliinjektionen. Bei der Durchführung seiner Versuche wollte er zunächst feststellen, ob es durch eine Desensibilisierung mit Coliimpfstoff im Verlauf einer Erst- und Superinfektion möglich sei, Coli- und Tuberkulinempfindlichkeit gleichzeitig herabzusetzen, um dadurch einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der tuberkulösen Erkrankung auszuüben. Weiter überlegte er sich, ob eine Sensibilisierung mit dem gleichen Impfstoff auf den Ablauf des tuberkulösen Infekts einen ungünstigen Einfluß hat. Zur Herstellung des Impfstoffs benutzte er drei verschiedene Colistämme, die er wahllos eingesandtem Untersuchungsmaterial entnahm. Die Versuchstiere wurden zur Darstellung einer geeigneten Immunität mit 1/20 000 mg EM infiziert (einem schwach virulenten im Bonner Institut vielfach zu Immunisierungszwecken gebrauchten Stamm). Ein Teil der Tiere wurden mit 1/1 000 000 mg virulentem Mischimpfstoff superinfiziert. Der Coliimpfstoff wurde in steigenden Dosen injiziert, einmal von der Erstinfektion ab, um ein Zustandekommen der Immunität zu verhindern. In der zweiten Versuchsgruppe wurde die Coliimpfung in dem Zeitraum von Erstinfektion bis zur Superinfektion, in einer dritten Gruppe auch nach der Superinfektion fortgesetzt. In einer anderen Versuchsreihe impfte N a g e l erst von der Superinfektion ab. Eine Desensibilisierung ließ sich im Verlauf des Versuchs nicht durchführen. Die Colibehandlung hatte einen sehr ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Tuberkulose. Bei der Gruppe, bei der eine Sensibilisierung durchgeführt werden sollte, konnte ein wesentlicher Unterschied im Ablauf der Tuberkulose den andern mit Coli behandelten Meerschweinchen gegenüber nicht nachgewiesen werden. In allen Tiergruppen hatten sich durch die Coliinjektionen zum Teil schwere Organtuberkulosen entwickelt, besonders Milz und Leber waren beteiligt. Es ist anzunehmen, daß einerseits die unter normalen Verhältnissen bestehende Resitenz des Meerschweinchenorganismus den EM-

Bazillen gegenüber und andererseits durch das Ausbleiben der Immunitätsleistung des Organismus auch den Superinfektionsbazillen gegenüber durch Coliinjektionen herabgesetzt ist. Die pathologisch-anatomischen Befunde stellten nach Ansicht des Verfassers das Ergebnis zahlreicher durch den Coliimpfstoff ausgelöste und durch die tuberkulöse Infektion gesteigerte hyperergische Reaktionen dar, die das Zustandekommen einer Immunität verhinderten, bzw. die vorhandene in vielen Fälle störte.

EIGENE VERSUCHE.

Von den klinischen Beobachtungen und den Ergebnissen zahlreicher Tierexperimente ausgehend, daß besonders allergisierende Erkrankungen auf die tuberkulöse Infektion einen ungünstigen Einfluß ausüben, versuchte ich durch Auslösung planmäßiger hyperergischer Reaktionen mit Coliinjektionen einerseits die beim Meerschweinchen erzeugte Immunität zu durchbrechen (Gruppe I, II. u. IV), andererseits wollte ich eine chronisch verlaufende Tuberkulose durch derartige Injektionen forcieren (Gruppe III). Die durch die Behandlung hervorgerufene Herabsetzung der Widerstandskraft des Meerschweinchenorganismus sollte die in den verschiedenen Tiergruppen eventuell noch lebenden Bazillen der Superinfektion oder auch noch der Erstinfektion zur Wirkung bringen.

Zu diesen Versuchen wurden Tiere aus vier verschiedenen Gruppen, die zu Immunisierungszwecken verwandt worden waren, herangezogen. Die Erstinfektion lag sechs Monate, die Superinfektion vier Monate zurück. Die Tiere zeigten keinerlei Krankheitserscheinungen mehr.

Gruppe I umfaßte 8 Tiere (Nr. 218, 215, 217, 220, 225, 226, 228, 230), die am 28. 6. 1938 mit 1/20 000 mg EM-Bazillen subcutan Bauch links injiziert wurden, zur Darstellung eines Immunitätseffektes.

(Bei 1/20 000 mg EM kommt es zur Verschleppung der Keime in die Organe, es bilden sich jedoch in der Regel nur mikroskopisch nach-

weisbare kleine Herde, die früher oder später abheilen. Makroskopisch erkennbar sind in den meisten Fällen nur tuberkulöse Veränderungen an der Injektionsstelle und den zugehörigen regionären Lymphknoten. Die Bazillen können sich oft über Monate lebensfähig halten, ohne daß ein Fortschreiten der Tuberkulose sichtbar wird.)

Gruppe II umfaßte 6 Tiere (Nr. 93, 96, 99, 102, 109, 116), die wie Gruppe I behandelt wurden und außerdem am 25. 8. 1938 zum Nachweis der Immunität mit 1/1 000 000 mg virulentem Mischimpfstoff Bauch rechts subcutan reinfiziert wurden. (Bei dieser Gruppe können sowohl EM-Bazillen wie Superinfektionsbazillen lebend vorhanden sein. Zu stärkeren Gewebsveränderungen innerhalb der parenchymatösen Organe kommt es in der Regel bei gutem Immunitätseffekt aber trotz der Anwesenheit der superinfizierten Bazillen nicht; durch die Immunitätsleistung leben diese Bazillen in einer Art Symbiose mit dem Organismus).

Gruppe III umfaßte 5 Tiere (Nr. 296, 283, 288, 289, 293), die nur am 25. 8. 1938 mit 1/1 000 000 mg Mischimpfstoff als Kontrollen zur Superinfektion subcutan Bauch rechts injiziert wurden. (Da es sich um einen schwach virulenten Stamm handelt, haben die Tiere durchschnittlich eine chronisch verlaufende Tuberkulose.)

Gruppe IV umfaßte 5 Tiere (Nr. 1, 12, 13, 18, 48), denen am 27. 6. 1938 zur Vorbehandlung 50 mg abgetöteter virulenter Mischimpfstoff in 1 ccm flüssigem sterilem Vaselinöl subcutan Bauch links injiziert wurde und die am 25. 8. 1938 mit 1/20 000 000 mg Mischimpfstoff Bauch rechts superinfiziert wurden.

Als Kontrollen zu den tuberkulösen Gruppen dienten die Tiere aus den Hauptversuchen.

Gruppe V umfaßte 5 Kontrollen zum Coliimpfstoff.

Die Versuche erstreckten sich über drei Monate. Zu Beginn (10. 1. 39) wurden alle Tiere gewogen, das Durchschnittsgewicht betrug 400—500 g (gegenüber dem Gewicht zu Beginn der Immunitätsversuche am 28. 6. 1938 von ca. 250 g). Um einen gewissen Anhaltspunkt zu erhalten, ob die Tiere noch eine Tuberkulose hatten, wurden alle Tiere mit 50 mg Alttuberkulin geprüft. Bei Gruppe I

und II war die Reaktion erst nach 72 Stunden schwach positiv, bei Gruppe III nach 48 Stunden deutlich positiv. Bei Gruppe IV war die Reaktion stark positiv.

Die Colibazillen entnahm ich willkürlich eingesandtem Untersuchungsmaterial und zwar benutzte ich zwei verschiedene Stämme. Der Impfstoff wurde folgendermaßen hergestellt: Die Colibazillen wurden auf Agarplatten gezüchtet, mit dem Spatel abgestrichen, feucht gewogen, im Achatmörser mit Quarzsand verrieben, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß 10 mg in 1 ccm enthalten waren und dann 1½ Stunden im Wasserbad bei 65° abgetötet. Nachdem sich die groben Bestandteile abgesetzt hatten, wurde die überstehende milchig trübe Flüssigkeit abgenommen und je 1 ccm Impfstoff mit 0,1 ccm einer 5%igen Phenollösung versetzt. Diese Stammlösung wurde kühl aufbewahrt und die jeweils benötigte Menge durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

Ich begann mit Injektionen von 1/1000 mg pro 0,5 ccm und steigerte zunächst auf 1/500, 1/200, 1/100 usw. bis auf 1, 2, 3—10 mg pro 0,5 ccm. Die Tiere wurden in der Regel jeden zweiten bis dritten Tag injiziert, nur zwischen den größten Dosen lagen Pausen bis zu fünf Tagen.

Die Tiere zeigten im allgemeinen im Verlauf des Versuchs keine stärkeren Reaktionen nach den Injektionen. Auch bei den größeren Dosen konnte keine stärkere Wirkung des Impfstoffs auf das Allgemeinbefinden der Meerschweinchen sicher wahrgenommen werden, wie das bei den Versuchstieren von Nagel der Fall war. Nur im Anschluß an den Impfstoffwechsel wurden Schockreaktionen bei einigen Tieren festgestellt, die sogar bei einzelnen zum Tod führten. Aus jeder der vorbehandelten Tiergruppen ging ein Tier und aus der Kontrollgruppe zum Colimpfstoff gingn zwei Tiere ein. Die Todesursache war bei allen Tieren eine fibrinös-eitrige Peritonitis. Wahrscheinlich war der Impfstoff intraperitoneal injiziert. Die Kontrolltiere zum Coliimpfstoff waren bedeutend jünger, sie waren vielleicht deshalb auch dem Coliimpfstoff gegenüber empfindlicher als die zu den eigentlichen Versuchen verwandten Tiere. — Bei den gestorbenen Tieren fanden sich zum Teil tuberkulöse Herde in der Milz,

Tabelle 1

Tiergruppe	Anzahl d Tiere	Tuberkulinreaktion am 10. 1. 39	Tuberkulöse Vor- u. Nachinfektion sowie Art der Colibehandlung	getötet oder gestorben	Zahl der Tiere mit: schwerster Organtbc.	schwerer Organtbc.	mittelschwerer Organtbc.	leichte Tbc. (Injekt.-St. u. Lykn.)	negativer Befund
I	8	nach 72 Std. schwach +	**Vorbehandlung:** 28. 4. 38 1/20000 mg EM subkutan Bauch links **Nachbehandlung:** keine **Colibehandlung:** steigende Coliinjektionen von 1/1000 mg — 10 mg über 10 Wochen, subkutan	getötet: 1 Tier n. 9 Wochen 6 „ „ 10 Wochen gestorben: 1 Tier n. 7 Wochen insgesamt				1 2 3	4 1 5
II	6	nach 72 Std. schwach +	**Vorbehandlung:** wie Gruppe I **Nachbehandlung:** am 25 8. 38 1/100000 mg Mischimpfstoff Bauch rechts **Colibehandlung:** wie Gruppe I	getötet: 4 Tiere n. 9 Wochen gestorben: 1 Tier n. 6 Wochen 1 „ „ 8 „ insgesamt:		1 1	1 1 2	3 3	
III	5	nach 48 Std. schwach +	**Vorbehandlung:** keine **Nachbehandlung:** wie Gruppe II **Colibehandlung:** wie Gruppe I u. II	getötet: 3 Tiere n. 10 Wochen gestorben: 1 Tier n. 6 Wochen 1 „ „ 8 „ insgesamt:	1	1 1 2	1 1	1 1	
IV	5	nach 24 Std. +++	**Vorbehandlung:** 27. 6. 38 50 mg abgetöteter Mischimpfstoff in Vaselinöl subcutan Bauch links **Nachbehandlung:** 25. 8. 38 1/20000000 mg M. I. Bauch rechts **Colibehandlung:** wie Gruppe I, II, u. III	getötet: 3 Tiere n. 10 Wochen gestorben: 1 Tier n. 6 Wochen 1 „ „ 8 Wochen insgesamt:			1 1 2	2 2	1 1
V	5	—	**Vorbehandlung:** keine **Nachbehandlung:** keine **Colibehandlung:** wie Gruppe I, II, III u. IV	getötet: 2 Tiere n. 10 Wochen gestorben: 2 Tiere n. 6 Wochen 1 Tier n 9 Wochen					

Tabelle 2

Anzahl der Tiere	Kontrolle zu	Ergebnis: Zahl der Tiere mit				
		schwerst. Organtbc.	schwerer Organtbc.	mittelschwerer Organtbc.	leichter Tuberkul.	negativer Befund
10	Gruppe I			1	1	8
25	Gruppe II			1	5	19
25	Gruppe III	10	3	6	5	1
19	Gruppe IV		2	4	3	10

Leber und Lunge, die mit haemorrhagischen Höfen umgeben waren. Die einzelnen Daten der im Versuch erzielten Ergebnisse sind aus den beigefügten Tabellen zu ersehen.

Als Kontrollen der im Versuch benutzten Tiere gelten die Meerschweinchen aus den Hauptversuchen, die folgendes Ergebnis hatten: (siehe Tabelle 2).

Die im Versuch erzielten Resultate sind in keiner der Tiergruppen als eindeutig zu bezeichnen. Nur beim Vergleich meiner Versuchstiere aus Gruppe II mit den zugehörigen Kontrollen kann man eine Zunahme der tuberkulösen Veränderungen feststellen. Allerdings läßt sich hier mit Sicherheit nicht sagen, ob die Behandlung mit dem Coliimpfstoff der Grund für die hier stärker in Erscheinung tretenden tuberkulösen Herdbildungen ist, oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt. Das Ergebnis der Versuche weicht von den in ähnlichen Experimenten erzielten Resultaten ab. Meine Vorstellungen zu Beginn des Versuchs, latente tuberkulöse Herde durch die Colibehandlung zum Aufflackern zu bringen bzw. chronisch verlaufende Tuberkulosen beim Meerschweinchen zu forcieren, haben sich im Experiment nicht verwirklichen lassen. Das kann zunächst im benutzten Coliimpfstoff oder was wahrscheinlicher erscheint im Tiermaterial begründet liegen. Die Tiere waren schon älter und an Gewicht schwerer, daher auch im ganzen unempfindlicher. In den Gruppen I und II, auf die es im Versuch besonders ankam, bestand nur noch eine verschwindend geringe Empfindlichkeit gegenüber 50 mg Alttuberkulin.

Wie bereits betont, ließen sich stärker allergisch hyperergische Reaktionen in den Tierorganismen bei allen Gruppen nicht nachweisen. Es besteht auch die Möglichkeit, daß bei zahlreichen Tieren der Gruppe I und II lebende Bazillen in den Organen trotz positiver Tuberkulinreaktionen zu Beginn der Versuche nicht mehr vorhanden waren, wie die negativen Ergebnisse zahlreicher Züchtungsversuche aus den Organen bei Tieren aus dem Hauptexperiment zeigten. Es erscheint daher zur Erzielung eines positiven Resultates in derartig angelegten Tierversuchen wesentlich, zu welchem Zeitpunkt die Colibehandlung durchgeführt wird und wie groß gleichzeitig die Empfindlichkeit des Versuchstieres ist. Ebenso wird die Beschaffenheit des Impfstoffes von besonderer Bedeutung sein. Allem Anschein nach allergisieren die Colibazillen verschieden stark.

ZUSAMMENFASSUNG:

Nach einer einleitenden Erörterung der Zusammenhänge zwischen Allergie und Immunität bei der Tuberkulose und deren Beziehung zu Verlauf und Reaktivierung tuberkulöser Prozesse im menschlichen und tierischen Organismus, habe ich im Experiment mit tuberkulösen und immunisierten Merrschweinchen versucht, latente und fortschreitende tuberkulöse Prozesse durch Auslösung allergisch-hyperergischer Reaktionen mit Coliimpfstoff ungünstig zu beeinflussen. Die behandelten Versuchstiere stammten aus verschieden gearteten Immunisierungsversuchen des Bonner Hygienischen Instituts. Eine Exazerbation der latenten tuberkulösen Prozesse so wie eine ungünstige Beeinflussung der fortschreitenden tuberkulösen Erkrankungen konnte mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Es ist jedoch im Versuch auch nicht recht gelungen stärker wahrnehmbare hyperergische Reaktionen durch die Impfbehandlung bei den Tieren zu erreichen. Da im allgemeinen, wie von zahlreichen Forschern festgestellt worden ist, Colibehandlung einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf tuberkulöser Erkrankungen ausübt, muß angenommen werden, daß die im Experiment erzielten, nur fraglichen Erfolge in der Versuchsanordnung begründet liegen.

SCHRIFTTUM.

Bessau: Klinische Wochnschrift 1932 S. 609 u. 648.
Birghaug, K.: Acta the scand. 11, 25—53 (1937).
Bordet, P.: Zbl. f. Tb.-Forschung 36, 203.
Calmette: 8. Tagung der internat. Vereinigung gegen die Tuberkulose im Haag und Amterdam.
Courmont u. Gardère: Soc. d'Etudes Scient sur la Tub. Paris 1938.
Darangi, Gyla: 8. Tagung der internationalen Vereinigung gegen die Tuberkulose im Haag und Amsterdam.
Doerr: Handbuch der pathogenen Mikroorg. Bd. I, 2 759.
Dujardin: zit. nach Kalbfleisch.
Eppinger u. Hess: zit. nach Juergen Ruesch, Dissertation Zürich.
Göbel: Erg. inn. Med. 36 (1929).
Hamburger: Wien. klin. Wochenschrift 1933. Bd. I 9, 193.
Hedvall Zeitschrift f. Tuberkulose 60, 97 (1931).
Higgingbothan: American. Journal Hyg. September 1939.
Kalbfleisch: Deutsche med. Wschrft. 1938 Nr. 45 1601.
Klopstock, Pagel u. Guggenheim: Klin. Wschr. 1932 II, 1826.
Koch, H.: Arch. Kinderheilk. 98 Heft 3.
Lanfranchi, Foresti u. Macri: Nuova vet. 15, 1937.
Lange: 8. Tagung der internationalen Vereinigung gegen Tuberkulose im Haag und Amterdam.
Löschke: Zbl. inn. Med. 1930, 321.
Loomis, Russel u. Boyen: Amer. Rever. Tbc. 1935 Heft 32.
Michelazzi: Giorn. Batter 16, 448—493 (1936).
— Giorn. Batter 16, 915—936.
— Giorn. Batter 19, 145—155 (1937).
Morro: Münch. med. Wschr. 1908, 2025.
Much: zit. nach W. Seiffert 17. Jahrgang der klinischen Wochenschrift Nr. 21 und 23.
Nagel: Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 94, 1938 Heft I u. II.
Pagel: zit. nach Seiffert.
Nukada, Susm und Chie Ryn: Zeitschrift für Immunforschung 88, S. 496—508 (1936).
Pirquet: Münchener Med. Wochenschrift 1906 II S. 145.
Redecker: Ergeb. Tuberkuloseforschung I 1930.
Rice Rich Arnold: Arch. int. Med. 43 S. 691—714.

Römer: Beitrag klin. Tuberkulose S. 1 (1909).
— Beitrag klin. Tuberkulose 11 S. 79 (1908).
Roessle: Wien. klin. Wschr. 1932 S. 609 u. 648.
Rüthling: Beiträge zur Klinik d. Tuberkulose 89 1937 S. 480.
Selter: Münch. Med. Wschr. 1929/II S. 1498—1500.
— Dtsch. med. Wschr. 1925 Nr. 23.
— Klin. Wschr. 1935/II S. 948—951.
— Wien. med. Wschr. 1932/II S. 1397—98.
Selter u. Tancre: Beitrag zur Klinik der Tuberkulose Bd. 60 Heft 5.
Selter und Weiland: Zeitschr. für Tuberkulose 74 S. 16—169 (1935).
Siegl: Beitrag zur Klinik der Tuberkulose 84 S. 311 1934.
Svastits: Mschr. Kinderheilkunde 66 S. 149 (1936).
Sylla: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 92 Bd .3. H. S. 235.
Arnstein, Sergent, Wurm: zit. nach Sylla.
Wassermann: zit. nach Jürgen Ruesch.

LEBENSLAUF.

Ich, Therese Eickhoff, wurde am 15. 3. 1913 als Tochter des Zahnarztes Dr. Paul Eickhoff und seiner Frau Emilie geb. Brockhaus zu Mülheim-Ruhr geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule trat ich in das Städt. Lyzeum in Mühlheim ein und erlangte im Jahre 1932 an der angeschlossenen Studienanstalt das Reifezeugnis. Danach besuchte ich ein Jahr die Frauenschule.

Mein medizinisches Studium begann ich im Sommersemester 1933 in Freiburg. Dortselbst machte ich das Vorphysikum. In Bonn bestand ich 1935 das Physikum. Nach einem zweisemestrigen Besuch der Münchener Universität kehrte ich nach Bonn zurück und bestand dort Dezember 1938 das medizinische Staatsexamen. Bis zum 1. Juni war ich am Hygienischen Institut Bonn als Medizinalpraktikantin tätig und anschließend im evangelischen Krankenhaus zu Mülheim-Ruhr.